

**Bioabbaubare, injizierbare
Oligomer-Polymer-Zusammensetzung**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff.

10

Implantate zur Applikation biologisch aktiver Stoffe können durch Verpressen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Diese Implantate besitzen den Nachteil, daß sie sich nicht den räumlichen Gegebenheiten des Applikationsortes anzupassen vermögen und dort Druck- bzw. Schmerzgefühl nach Applikation hervorrufen.

15

Eine bekannte Lösung zur Herstellung injizierbarer Implantate besteht ferner in der Verwendung von Mikrokapseln. Die gebräuchlichsten Herstellungsverfahren für Mikrokapseln bzw. Mikrosphären sind die sogenannte „Solvent Evaporation Technique“ die „Spray Drying Technique“ oder die „Double Emulsion Technique“. Diese Verfahren erfordern organische Lösemittel oder Lösemittelgemische wie
20 beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan oder Dichlormethan/Methanol, die für den lebenden Organismus toxisch oder zumindest physiologisch bedenklich sind. Ein gemeinsamer Nachteil dieser Verfahren ist daher der Restlösemittelgehalt. Die „Spray Drying Method“ ist darüber
25 hinaus mit einem relativ hohen apparativen Aufwand verbunden.

30

Es besteht weiterhin die Möglichkeit, aus einer Lösung oder Suspension mit biologisch aktivem Stoff nach parenteraler Applikation ein in situ Implantat zu erzeugen.
35

Die in situ Bildung eines Implantats kann auf unterschiedliche Weise induziert werden.

5 In der US-PS 4,938,763 wird die biologisch aktive Substanz in einer Lösung des bioabbaubaren Polymers, z. B. einem Polylactid, gelöst oder dispergiert und diese Lösung oder Dispersion injiziert. Nach dem Injizieren bildet sich bei Kontakt mit der Körperflüssigkeit ein festes
10 Implantat, bestehend aus dem gefällten oder koagulierten bioabbaubaren Polymer und der biologisch aktiven Substanz aus. Das Lösungsmittel wandert dabei aus dem Implantat heraus und verteilt sich im Organismus. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, daß die verwendeten Lösungsmittel, wie z. B. N-Methyl-2-pyrrolidon, physiologisch
15 wirksam und daher nicht oder nur in geringem Umfang parenteral applizierbar sind.

In der genannten und weiteren Patentschriften (US-PS 5,278,201; US-PS 5,278,202) werden ferner als in situ Implantatmaterialien flüssige Acrylat-terminierte Prepolymere vorgeschlagen, die beispielsweise durch Umsetzung von Poly(D,L-lactid-co- ϵ -caprolacton) mit reaktiven
20 Acrylsäurederivaten hergestellt werden können. Die Injektion des flüssigen Prepolymers erfolgt im Gemisch mit der biologisch aktiven Substanz und einem geeigneten Initiator (z. B. Dibenzoylperoxid), der die Aushärtung des Prepolymers und damit die Implantatbildung im Körper auslöst. Die Nachteile dieser Methode liegen in einem erheblich höheren Synthese- und Reinigungsaufwand zur Bereitstellung der biologisch abbaubaren Polymere und in der
25 parenteralen Verabreichung eines physiologisch nicht unbedenklichen Radikalbildners als Initiator. Außerdem existieren bisher keine Erfahrungen zur Bioverträglichkeit der genannten Acrylat-terminierten Prepolymere und zur
30 Biodegradation der aus diesen Substanzen gebildeten Implantate.
35

In der US-PS 5,702,71 7 werden Block-Copolymere aus Polyethylenglykol und Polylactid bzw. Polycaprolacton beschrieben, die in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur als injizierbare Flüssigkeit vorliegen und bei Körpertemperatur ein Gel bilden, das den biologisch aktiven Stoff enthält. Ein Nachteil dieser Variante besteht darin, daß die Temperatur für den Sol-Gel-Übergang von einer Vielzahl unterschiedlicher Parameter abhängig ist, wie z. B. von der Zusammensetzung und dem Polymerisationsgrad der einzelnen Blöcke im Block-Copolymer, dem Molekulargewicht des Block-Copolymers sowie der Polymerkonzentration in der wäßrigen Lösung.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Oligomer-Polymer-Zusammensetzung als injizierbares Implantat zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile des Standes der Technik überwindet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff zur Verfügung gestellt wird.

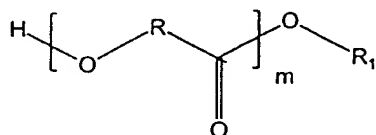
Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß die biologisch abbaubaren Hilfsstoffe Polymerisationsprodukte von gleichen oder unterschiedlichen Hydroxycarbonsäuren sind.

Besonders bevorzugt ist es, daß die Hydroxycarbonsäuren Milchsäure oder Glycolsäure sind.

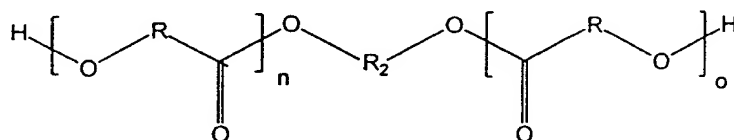
Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner, daß jeweils mindestens einer der biologisch abbaubaren Hilfsstoffe ein flüssiges niedermolekulares Oligomer und der andere ein festes höhermolekulares Polymer ist.

Weiterhin ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß das flüssige niedermolekulare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III

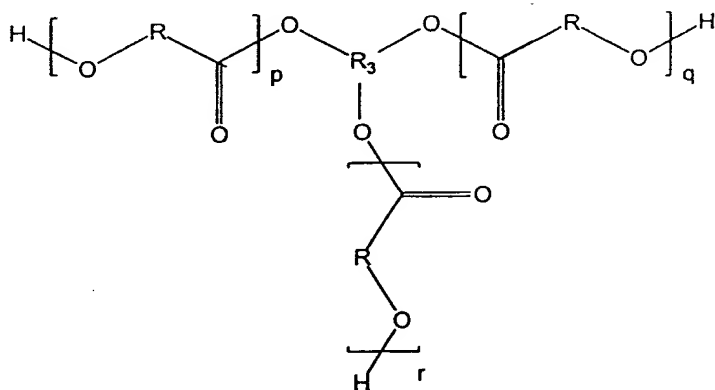
5



I



II



III

ist, worin

10 R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

R_1 für $-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Y}$, $-(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11})$
5 oder $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-$ steht,

R_2 für $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
10 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{Y})-\text{CH}_2-$, cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-1,3-
diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

R_3 für $(-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$, $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_3$ oder $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ steht,
15 wobei $\text{Y} = -\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ oder $-\text{C}_4\text{H}_9$ ist und

m , n , o , p , q und r unabhängig voneinander eine ganze
Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

20 Besonders bevorzugt ist es dabei, daß R $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, R_1
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$, mit $\text{Y} = -\text{C}_2\text{H}_5$, m , n , o , p , q oder r eine
ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet.

25 Bei der Herstellung der Implantate werden daher vorzugs-
weise Poly(hydroxyester) wie beispielsweise Poly-(L-
lactid)e, Poly-(D,L-lactid)e, Polyglycolide, Poly-(capro-
lacton)e, Poly-(dioxanon)e, Poly-(hydroxybutter-säure)n,
Poly-(hydroxyvaleriansäure)n, Poly-(glycosalicylat)e und
30 Copolymere dieser Verbindungen eingesetzt. Besonders be-
vorzugt sind Poly-(hydroxyester), die durch Ringöffnungs-
polymerisation von Lactonen in Gegenwart eines biokompa-
tiblen Startmoleküls hergestellt werden. Bevorzugte Lac-
tone für die Durchführung der Ringöffnungspolymerisation
35 sind beispielsweise L-Lactid, D,L-Lactid, Glycolid, p-
Dioxanon und e-Caprolacton. Geeignete biokompatible

Startmoleküle sind vorzugsweise aliphatische oder cycloaliphatische Verbindungen, die eine oder mehrere freie Hydroxylgruppen enthalten. Besonders geeignete Startmoleküle sind beispielsweise L-Milchsäure-alkylester, Cholesterol, Propan-1,2-diol, Triethylenglykol, Glycerol oder Pentaerythrit.

Es ist ferner erfindungsgemäß bevorzugt, daß das Verhältnis zwischen den festen höhermolekularen Polymeren und den flüssigen niedermolekularen Oligomeren 1:100 bis 1:1, insbesondere bevorzugt 1:10 bis 1:2 beträgt.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharmaka ausgewählt ist.

Dabei ist es erfindungsgemäß bevorzugt, daß der biologisch aktive Wirkstoff in der Hilfsstoffkombination in gelöster oder suspendierter Form vorliegt.

Erfindungsgemäß liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines injizierbaren Mittels vor, welche nach Injektion unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit ein Koagulat bildet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein injizierbares Implantat, erhältlich durch Injektion einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einen Körper.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren Implantats, dadurch gekennzeichnet, daß man eine erfindungsgemäße

pharmazeutische Zusammensetzung in einen Körper eines Säugers injiziert.

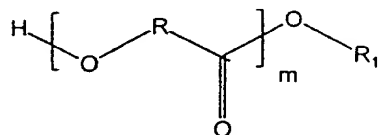
5 Mit anderen Worten gesagt, wird die Aufgabe erfindungsge-
mäß dadurch gelöst, daß ein in situ Implantat, herstell-
bar durch Plazieren einer sterilen, injizierbaren Zusam-
mensetzung aus einem bioabbaubaren Polymer, einem bioab-
baubaren Oligomer und dem biologisch aktiven Stoff im Or-
ganismus, und Koagulation desselben unter dem Einfluß der
10 Körperflüssigkeit, zur Verfügung gestellt wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit biologisch ab-
baubare Zusammensetzungen oligomerer und polymerer Ester
von Hydroxycarbonsäuren, die durch geeignete Wahl der
15 oligomeren und polymeren Komponenten als homogene Lösun-
gen einstellbarer Viskosität oder niedrigschmelzende
Festkörper ohne die Verwendung weiterer Lösungsmittel
oder Weichmacher herstellbar sind. Die genannten Oligo-
mer-Polymer-Zusammensetzungen sind in der Lage nach Inji-
20 zierung in den menschlichen oder tierischen Organismus
unter dem Einfluß von Körperflüssigkeit in situ Koagulate
auszubilden. Die auf diese Weise gebildeten in situ Im-
plantate können zur Applikation biologisch aktiver Stoffe
im Organismus verwendet werden.

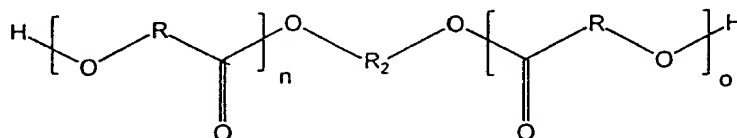
25 Bei einer Untersuchung einer großen Zahl von biokompati-
blen Lösemitteln bzw. Komplexbildnern wurde überraschen-
derweise gefunden, daß Oligomere verschiedener Hydroxy-
carbonsäuren mit definierten Strukturen in einem weiten
30 Konzentrationsbereich in der Lage sind, bioabbaubare Po-
lymere, insbesondere solche der Gruppe der Poly(hydroxy-
ester) und deren Copolymere zu lösen bzw. in lösliche
Komplexe zu überführen. Diese Lösungen bzw. löslichen
Komplexe können in steriler Form parenteral appliziert
35 werden und bilden unter dem Einfluß von Körperflüssigkeit
in situ Koagulate aus.

Bevorzugt sind ferner Implantate, bei denen das bioabbaubare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III

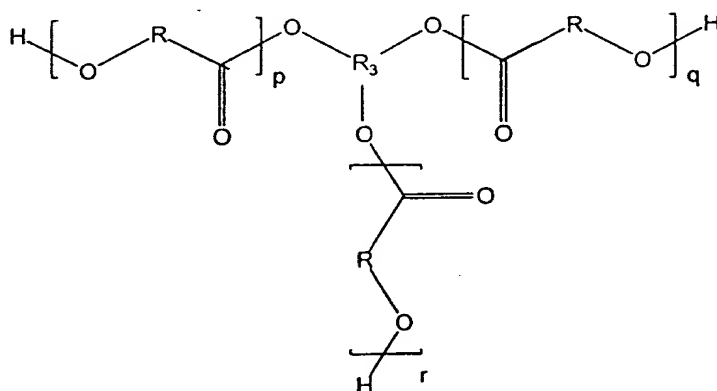
5



I



II



III

ist, worin

10 R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

5 R_1 für $-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Y}$, $-(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11})$
 oder $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-$ steht,

10 R_2 für $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{Y})-\text{CH}_2-$, cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-1,3-
 diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

15 R_3 für $(-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$, $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_3$ oder $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ steht,
 wobei $\text{Y} = -\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ oder $-\text{C}_4\text{H}_9$ ist und

20 m , n , o , p , q und r unabhängig voneinander eine ganze
 Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

Besonders bevorzugt ist es dabei, daß R $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, R_1
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$, mit $\text{Y} = -\text{C}_2\text{H}_5$, m , n , o , p , q oder r eine
 ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet.

25 Bevorzugte Implantate weisen ein Verhältnis von bioabbaubar-
 barem Polymer zu Oligomer zwischen 1:100 und 1:1, insbe-
 sondere bevorzugt zwischen 1:6 und 1:2 auf.

30 Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten somit
 nur die oben genannten biokompatiblen, bioabbaubaren Po-
 lymeren und Oligomeren und kommen ohne zusätzliche Lösungs-
 mittel oder Katalysatoren zur Anwendung.

35 Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können biologisch
 aktive Stoffe enthalten. Bei bevorzugten Implantaten ent-
 hält das Koagulat mindestens einen biologisch aktiven

Stoff, beispielsweise aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel, Antiinflammatoria, Analgetika, Lokalanaesthetika und/oder Neuropharmaka.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind soweit fließbar, daß sie weitgehend schmerzfrei injiziert werden können. Sie sind herkömmlichen Sterilisationsverfahren zugänglich.

Nach der Plazierung der erfindungsgemäßen, die biologisch aktive Substanz enthaltenden Zusammensetzungen im Organismus bildet sich unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit ein Koagulat. Einherschreitend mit dem biologischen Abbau dieses Koagulats, der zwischen Wochen und Monaten bis Jahren in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Zusammensetzung betragen kann, wird die biologisch aktive Substanz freigesetzt.

Es ist daher bevorzugt, daß man die Freisetzung der biologisch aktiven Substanz durch die Bestandteile der sterilen, spritzbaren Zusammensetzung und deren Verhältnissen zueinander in der Lösung steuert. Auf diese Weise ist es möglich, die Freisetzungsgeschwindigkeit den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe im Organismus anzupassen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Implantats, welches erfindungsgemäß dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine sterile, spritzbare Zusammensetzung aus einem biologisch abbaubaren Polymer und einem flüssigen bioabbaubaren Oligomer im Organismus plaziert, und denselben unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit koaguliert.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

Darstellung bioabbaubarer flüssiger Oligomere (Beispiel 1 und 2)

Beispiel 1

L-(-)-Milchsäureethylester-oligo-D,L-lactid
(Ausgangsstoff 1)

- 10 Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 15,0 g (104 mmol) D,L-Lactid, 12,294 g (104 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat bei 140 °C vier Stunden lang unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur
15 wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt scheidet sich als viskoses Öl ab. Man trennt die spezifisch leichtere Heptanphase ab, die im Produkt verbliebenen Lösemittelreste werden unter vermindertem Druck
20 entfernt. Anschließend wird das Produkt im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält ein viskoses farbloses Öl.

Ausbeute: 16,02g
 M_n (VPO): 354 g/mol

25

Beispiel 2

L-(-)-Milchsäureethylester-oligo-L-lactid
(Ausgangsstoff 2)

- 30 Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 15,0 g (104 mmol) L-Lactid, 12,294 g (104 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C vier Stunden lang unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur
wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid ge-
35 löst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt scheidet sich als viskoses Öl ab. Man trennt die

spezifisch leichtere Heptanphase ab, die im Produkt verbliebenen Lösemittelreste werden unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird das Produkt im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält ein viskoses farbloses Öl.

Ausbeute: 19,22 g

M_n (VPO): 362 g/mol

Darstellung bioabbaubarer Polymere (Beispiele 3 bis 9)

Beispiel 3

(Ausgangsstoff 3)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,532 g (4,5 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 12,450 g

M_n (GPC, RI): 4346 g/mol

Beispiel 4

(Ausgangsstoff 4)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,205 g (1,73 mmol) L-(-)-Milchsäureethylester sowie 2 Tropfen Zinn (II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird

das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 9,580 g
 M_n (GPC,RI): 7790 g/mol

Beispiel 5

(Ausgangsstoff 5)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 1,835 g (4,5 mmol) Cholesterol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 13,905 g
 M_n (GPC,RI): 4116 g/mol

Beispiel 6

(Ausgangsstoff 6)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,918 g (2,25 mmol) Cholesterol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze

auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptan-

5

phase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

10

Ausbeute: 13,528 g

M_n (GPC, RI): 8682 g/mol

Beispiel 7

(Ausgangsstoff 7)

15

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,343 g (4,5 mmol) Propan-1,2-diol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der

20

Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere

25

Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 12,130 g

M_n (GPC, RI): 3794 g/mol

30

Beispiel 8

(Ausgangsstoff 8)

Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,171 g (2,25 mmol) Propan-1,2-diol sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der

35

Schmelze auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

5
10 Ausbeute: 12,680 g
 M_n (GPC,RI): 7784 g/mol

Beispiel 9

(Ausgangsstoff 9)

15 Unter einem Stickstoffstrom wird ein Gemisch aus 13,0 g (90,2 mmol) D,L-Lactid, 0,201 g (1,5 mmol) 1,1,1-Tris-(hydroxymethyl)propan sowie 2 Tropfen Zinn(II)-2-ethylhexanoat, bei 140 °C über Nacht unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur wird
20 das Reaktionsgemisch in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung tropft man in 400 ml Heptan. Das Produkt fällt als klebriger Feststoff aus. Anschließend trennt man die spezifisch leichtere Heptanphase ab. Das Produkt wird in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Einengen
25 des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, werden noch verbliebene Lösungsmittelrückstände durch mehrtägige Trocknung im Vakuum entfernt. Man erhält einen glasartigen transparenten Feststoff.

Ausbeute: 12,12 g
30 M_n (GPC,RI): 11053 g/mol

Polymer-Oligomer-Zusammensetzungen

Beispiel 10

35 Ein Gemisch aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Beispiel 5, JP 37) und 900 mg Oligoester (Beispiel 1, JP 43) werden 5

min lang bei 140 °C gerührt. Es entsteht eine viskose transparente Flüssigkeit. Beim Eintropfen dieser Polymer-Oligoester-Zusammensetzung in Wasser bildet sich ein formstabiles Koagulat aus.

5

Freisetzung von biologisch aktiven Stoffen

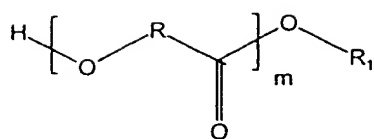
Beispiel 11

- 10 Die viskose transparente Lösung eines Gemisches (nach
Beispiel 10) aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Ausgangsstoff 5
oder 6) und 900 mg Oligomer (Ausgangsstoff 1) wird mit
6 mg Cytochrom C versetzt, welches suspendiert in dem Ge-
misch vorliegt. Die Suspension wird in eine Membran ein-
15 gespritzt, die sich in einem Becherglas befindet, das
500 ml isotonische NaCl-Lösung enthält. Das Akzeptormedi-
um wird gerührt und die Freisetzung von Cytochrom C aus
dem in situ gebildeten Koagulat nach definierten Zeitin-
tervallen ermittelt. Das Freisetzungsprofil ist in Fig. 1
20 wiedergegeben.

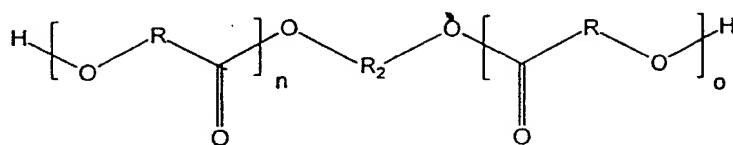
- Die viskose transparente Lösung eines Gemisches (nach
Beispiel 10) aus 100 mg Poly-D,L-lactid (Ausgangsstoff 6)
und 900 mg Oligomer (Ausgangsstoff 1) wird mit 6 mg
25 Testosteron bzw. Testosteronundecanoat versetzt, welches
suspendiert in dem Gemisch vorliegt. Die Suspension wird
in eine Membran eingespritzt, die sich in einem Becher-
glas befindet, das 500 ml isotonische NaCl-Lösung ent-
hält. Das Akzeptormedium wird gerührt und die Freisetzung
30 von Testosteron bzw. Testosteronundecanoat C aus dem in
situ gebildeten Koagulat nach definierten Zeitintervallen
ermittelt. Das Freisetzungsprofil ist in Fig. 2 wiederge-
geben.

Patentansprüche

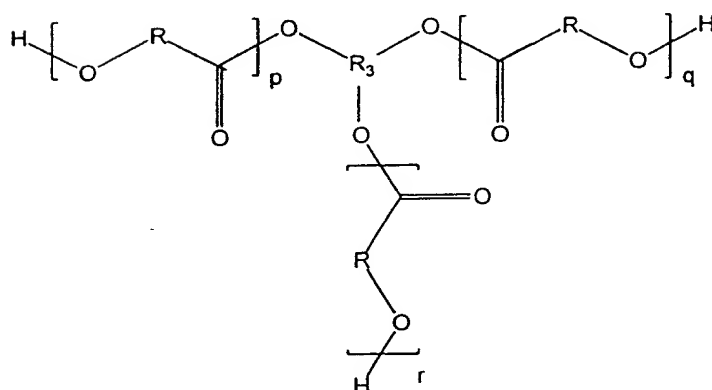
- 5 1. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff.
- 10 2. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die biologisch abbaubaren Hilfsstoffe Polymerisationsprodukte von gleichen oder unterschiedlichen Hydroxycarbonsäuren sind.
- 15 3. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxycarbonsäuren Milchsäure oder Glycolsäure sind.
- 20 4. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils mindestens einer der biologisch abbaubaren Hilfsstoffe ein flüssiges niedermolekulares Oligomer und der andere ein festes höhermolekulares Polymer ist.
- 25 5. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige niedermolekulare Oligomer eine Verbindung der allgemeinen Formel I, II oder III



I



II



II

ist, worin

5 R für die Variablen m, n, o, p, q und r jeweils gleich oder unterschiedlich ist und für $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ oder deren Homologe mit jeweils bis zu 5 weiteren C-Atomen steht,

10 R_1 für $-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOY}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Y}$, $-(\text{cyclo}-\text{C}_6\text{H}_{11})$ oder $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-$ steht,

R_2 für $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{Y})-\text{CH}_2-$, cyclohexan-1,2-diyl, cyclohexan-
 1,3-diyl oder cyclohexan-1,4-diyl steht,

R_3 für $(-\text{CH}_2)_2\text{CH}-$, $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_3$ oder $(-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 steht,

wobei $\text{Y} = -\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ oder $-\text{C}_4\text{H}_9$ ist und

m , n , o , p , q und r unabhängig voneinander eine ganze
 Zahl von 2 bis 18 bedeuten.

6. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 5,
 dadurch gekennzeichnet, daß R $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, R_1
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOY}$, mit $\text{Y} = -\text{C}_2\text{H}_5$, m , n , o , p , q oder r ei-
 ne ganze Zahl von 2 bis 4 bedeuten.

7. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 4,
 dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige niedermole-
 kulare Oligomer aus der folgenden Gruppe oder aus de-
 ren Mischungen ausgewählt ist, nämlich Po-
 ly(hydroxyester) wie Poly-(L-lactid)e, Poly-(D,L-
 lactid)e, Polyglycolide, Poly-(caprolacton)e, Poly-
 (dioxanon)e, Poly-(hydroxybutter-säure)n, Poly-
 (hydroxyvaleriansäure)n, Poly-(glycosalicylat)e und
 Copolymere dieser Verbindungen, Poly-(hydroxyester),
 die durch Ringöffnungspolymerisation von Lactonen in
 Gegenwart eines biokompatiblen Startmoleküls her-
 stellbar sind, nämlich L-Lactid, D,L-Lactid, Glyco-
 lid, p-Dioxanon und e-Caprolacton, mit aliphatischen
 oder cycloaliphatischen Verbindungen mit einer oder
 mehreren freie Hydroxylgruppen wie L-Milchsäure-

alkylester, Cholesterol, Propan-1,2-diol, Triethylenglykol, Glycerol oder Pentaerythrit als biokompatible Startmoleküle.

- 5 8. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen den festen höhermolekularen Polymeren und den flüssigen niedermolekularen Oligomeren 1:100 bis 1:1, vorzugsweise 1:10 bis 1:2 beträgt.
- 10 9. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharmaka ausgewählt ist.
- 15 10. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff in der Hilfsstoffzusammensetzung in gelöster oder suspendierter Form vorliegt.
- 20 11. Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß diese in Form eines injizierbaren Mittels vorliegt, welches nach Injektion unter dem Einfluß der Körperflüssigkeit eine Koagulat bildet.
- 25 12. Injizierbares Implantat, erhältlich durch Injektion einer Oligomer-Polymer-Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 in einen Körper.
- 30 13. Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren Implantats, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Oligomer-
- 35

Polymer-Zusammensetzung nach Anspruch 1 in einen Körper eines Säugers injiziert.

Zusammenfassung

5 Beschrieben wird eine bioabbaubare, injizierbare Oligomer-Polymer-Zusammensetzung bestehend aus einer Kombination von mindestens zwei biologisch abbaubaren Hilfsstoffen und mindestens einem biologisch aktiven Wirkstoff.

10 Die erfindungsgemäße Oligomer-Polymer-Zusammensetzung koaguliert beim Injizieren in einen Körper eines Säugers und bildet ein Implantat aus. Aus diesem Implantat wird der biologisch aktive Wirkstoff freigesetzt, wobei die Freisetzungsrates durch die Wahl der Oligomer-Polymer-

15 Zusammensetzung einstellbar ist.

Fig. 2

5

